RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

NIMOTOP® 30 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Nimodipine …….. 30,0 mg

pour un comprimé pelliculé

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Prévention des déficits neurologiques ischémiques sévères consécutifs à une hémorragie sous arachnoïdienne d'origine anévrismale.

4.2. Posologie et mode d'administration

L'administration de nimodipine doit débuter le plus rapidement possible après le saignement méningé.
La posologie usuelle est de 2 comprimés toutes les 4 heures soit 360 mg par jour. La durée habituelle de traitement est de 3 semaines.

En cas de survenue d'effets indésirables, il convient de réduire la dose si nécessaire ou d'arrêter le traitement.

Sujet âgé, insuffisance hépatique

Les effets pharmacologiques attendus et les effets indésirables de la nimodipine, comme la diminution de la pression artérielle, peuvent être plus prononcés chez ces patients.

Il est recommandé de diminuer la posologie, par exemple la moitié de la posologie moyenne peut être suffisante, ou d'envisager d'arrêter le traitement, si nécessaire (voir rubrique 5.2).

Voie orale.

Les comprimés doivent être avalés avec un peu de liquide.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la nimodipine ou à l'un des excipients du médicament..

4.4. Mises en garde et précautions particulières d'emploi

Mises en garde

Hypotension artérielle
Un risque de baisse de la tension artérielle est possible lors de l'utilisation de ce médicament.
Une vigilance particulière sur le niveau de la tension artérielle systolique s'impose, notamment si celle-ci est inférieure à 100 mm Hg ; cette chute tensionnelle pouvant entrainer une baisse de la pression de perfusion cérébrale.

Pression intracrânienne
Une augmentation majorée de la pression intracrânienne par la nimodipine est théoriquement possible. Ceci justifie une surveillance étroite en cas d'hypertension intracrânienne et a fortiori en cas d'œdème cérébral généralisé.

Allaitement
L'allaitement est déconseillé pendant le traitement par la nimodipine.

Précautions particulières d'emploi

Populations à risque

Affections cardio-vasculaires
Une surveillance attentive clinique et électrocardiographique devra être réalisée si le médicament est prescrit à des patients souffrant d'une insuffisance cardiaque évoluée ou de troubles de la conduction intracardiaque (cf. rubrique 4.8 Effets indésirables)

Sujet âgé, insuffisance hépatique (voir rubrique 4.2 Posologie et rubrique 5.2 Propriétés pharmacocinétiques).

Insuffisance rénale sévère
En l'absence de données suffisantes, il est conseillé d'utiliser la nimodipine avec prudence : surveillance clinique renforcée et réduction des doses si nécessaire.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Associations déconseillées

- **Dantrolène (perfusion)**
  Chez l'animal, des cas de fibrillations ventriculaires mortelles sont constamment observés lors de l'administration de vérapamil et de dantrolène par voie IV. L'association d'un antagoniste du calcium et de dantrolène est donc potentiellement dangereuse. Cependant, quelques patients ont reçu l'association nifédipine et dantrolène sans inconvénient.

- **Rifampicine et autres inducteurs enzymatiques**
  Diminution des concentrations plasmatiques de la nimodipine par augmentation de son métabolisme hépatique.

Associations nécessitant des précautions d'emploi

- **Baclofène**
  Majoration de l'effet antihypertenseur.
  Surveillance de la pression artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur si nécessaire.

- **Itraconazole, Kétoconazole**

Risque majoré d'effets indésirables notamment d'œdèmes par diminution du métabolisme hépatique de la dihydropyridine.

Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de la dihydropyridine pendant le traitement par l'itraconazole ou le kétoconazole et après leur arrêt.

Associations à prendre en compte

- **Acide valproïque (et par extrapolation valpromide)**
  Risque de majoration de l'effet hypotenseur de la nimodipine par augmentation de ses concentrations (inhibition du métabolisme de la nimodipine par le valproate).

- **Médicaments abaissant la pression artérielle : les antihypertenseurs (antagonistes du calcium, bêta-bloquants, diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagonistes de l'angiotensineII), les antidépresseurs imipraminiques, les neuroleptiques, les alpha-bloquants à visée urologique, amifostine, les bêta-bloquants dans l'insuffisance cardiaque, les dérivés nitrés et apparentés.**
  Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

- **Corticoïdes**
  Diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes).

- **Bêta-bloquants**
  Hypotension, défaillance cardiaque chez les malades en insuffisance cardiaque latente ou non contrôlée (effet inotrope négatif in vitro des dihydropyridines, plus ou moins marqué en fonction des produits, et susceptible de s'additionner aux effets inotropes négatifs des bêta-bloquants). La présence d'un traitement bêta-bloquant peut par ailleurs minimiser la réaction sympathique réflexe mise en jeu en cas de répercussion hémodynamique excessive.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse
Compte tenu des données disponibles, il est préférable par mesure de prudence d'éviter d'utiliser la nimodipine au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme.

En effet, les données cliniques sont insuffisantes et les données animales rassurantes.

Fécondité
Des anomalies réversibles de la réaction acrosomique des spermatozoïdes pouvant entraîner une altération de la fécondation ont été rapportées chez quelques patients sous antagonistes calciques.

Allaitement
La nimodipine passant dans le lait maternel, l'allaitement est déconseillé pendant le traitement par la nimodipine.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet

4.8. Effets indésirables

Description clinique	Peu fréquent **≥ 0,1 % à < 1 %**	Rare **≥ 0.01 % à < 0,1 %**

Description clinique	Peu fréquent **≥ 0,1 % à < 1 %**	Rare **≥ 0.01 % à < 0,1 %**
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Modifications des numérations des cellules sanguines	Thrombopénie	
Affections du système immunitaire		
Réactions d'hypersensibilité aiguë	Réaction allergique Éruption cutanée	
Affections du système nerveux		
Symptômes vasculaires cérébraux aspécifiques	Céphalées	
Affections cardiaques		
Arythmies aspécifiques	Tachycardie	Bradycardie
Affections vasculaires		
Symptômes cardiovasculaires aspécifiques	Hypotension Vasodilatation (incluant flush ,sudation, bouffées de chaleur)	
Affections gastro-intestinales		
Symptômes gastro-intestinaux	Nausées	Iléus
Affections hépatobiliaires		
Réactions hépatiques légères à modérées		Augmentation transitoire des transaminases, des phosphatases alcalines et des gamma GT

- Effets sur le système nerveux : vertiges, céphalées, des cas exceptionnels de syndrome extrapyramidal ont été rapportés avec certains inhibiteurs calciques

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance – Site internet : www.ansm.sante.fr.

4.9. Surdosage

Signes et symptômes
- baisse de la pression artérielle,
- tachycardie ou bradycardie,
- douleurs gastro-intestinales et nausées.

Conduite à tenir
Interrompre immédiatement le traitement par la nimodipine. En l'absence d'antidote connu, évacuation gastrique si nécessaire, administration de charbon activé et, en cas de baisse importante de la pression artérielle, injection IV de dopamine ou de noradrénaline.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

INHIBITEUR CALCIQUE SELECTIF A EFFETS VASCULAIRES PREDOMINANTS
(C : Système cardio-vasculaire)
La nimodipine est une dihydropyridine possédant, comme tous les médicaments appartenant à cette classe thérapeutique, une activité "antagoniste du calcium". Elle inhibe l'entrée du flux calcique au niveau des cellules musculaires lisses des vaisseaux. Cette activité s'exerce préférentiellement au niveau du lit artériel cérébral.

La nimodipine exerce une action spasmolytique et vasodilatatrice au niveau des petites artères cérébrales qui provoque une augmentation des flux sanguins cérébraux et une plus grande résistance à l'hypoxie. Ceci est particulièrement net lors des spasmes des vaisseaux cérébraux consécutifs à une hémorragie méningée.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Par voie orale, la nimodipine est pratiquement complètement absorbée toutefois sa biodisponibilité absolue est faible (5 à 15 %) en raison d'un effet de premier passage hépatique important.
Le principe actif et ses premiers métabolites sont détectés dans le plasma 10 à 15 minutes après ingestion du comprimé.
Les concentrations plasmatiques maximales (Cmax) sont atteintes 30 à 60 minutes après ingestion.
Chez les sujets jeunes, après administration de doses uniques de 30 et 60 mg, les Cmax atteignent respectivement 16 ± 8ng/ml et 31 ± 12 ng/ml.
Le taux de liaison de la nimodipine aux protéines plasmatiques est de 97-99 %.
La nimodipine est fortement métabolisée essentiellement au niveau hépatique, aboutissant à la formation de produits dénués d'activité pharmacologique.
Les métabolites sont excrétés à 50 % environ par voie rénale et 30 % par voie biliaire.
La demi-vie d'élimination de la nimodipine est comprise entre 1,1 et 1,7 h.
Après administrations répétées, on n'observe pas d'accumulation significative de la nimodipine.
Il existe une variabilité interindividuelle importante de la cinétique.

Sujets âgés : la biodisponibilité peut être multipliée par deux chez les sujets âgés.

Insuffisant hépatique : le métabolisme de la nimodipine est ralenti. La clairance a été observée réduite de moitié en cas de cirrhose hépatique.

5.3. Données de sécurité précliniques

Les études par administrations réitérées chez trois espèces n'ont mis en évidence aucun effet délétère chez le rat ni chez le singe ; seul le chien a présenté une augmentation de la fréquence cardiaque et une baisse de la tension artérielle à des doses voisines de la dose thérapeutique.
La nimodipine n'est ni embryotoxique, ni tératogène.
Dans une étude conduite chez le rat, une augmentation de la mortalité périnatale et postnatale et des retards d'apparition de la locomotion et du pelage ont été observés à partir de 10 mg/kg/j. Ces résultats n'ont pas été confirmés lors de deux études ultérieures effectuées sur la même espèce.

Aucun potentiel génotoxique n'a été mis en évidence. Deux études de carcinogénèse chez le rat et la souris ont conduit à des résultats négatifs.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. liste des excipients

Amidon de maïs, cellulose microcristalline (Avicel), polyvidone 25, polyvinylpyrrolidone réticulée, stéarate de magnésium

Pelliculage : mehylhydroxypropylcellulose 15 mPa.s, polyethyleneglycol 4000, dioxyde de titane, oxyde de fer jaune

6.2. Incompatibilités

Sans objet

6.3. Durée de conservation

5 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à l'abri de la lumière

6.5. Nature et contenance du récipient

30, 60 ou 90 comprimés sous plaquettes thermoformées (PP/Aluminium).

6.6. Mode d'emploi, instructions concernant la manipulation

Pas d'exigences particulières

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BAYER HEALTHCARE
220 avenue de la Recherche
59120 LOOS

8. PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE

365 724-9 : 30 comprimés sous plaquettes thermoformées (PP/Aluminium)
365 725-5 : 60 comprimés sous plaquettes thermoformées (PP/Aluminium)
365 726-1 : 90 comprimés sous plaquettes thermoformées (PP/Aluminium)

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Juillet 2014.

11. DOSIMETRIE

Sans objet

12. INSTRUCTION POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet

CONDITION DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I
Médicament soumis à prescription hospitalière
Remb. Sec. Soc. 65%

Prix = 46,10 euros

BAYER HEALTHCARE SAS
Standard : 03 28 16 34 00
Pharmacovigilance (N°Vert) : 0 800 87 54 54.
www.bayerhealthcare.fr

Conformément à la charte de la visite médicale et en vertu des dispositions des articles 38 et suivants de la loi informatique et Libertés, nous vous informons que vous disposez d'un droit d'accès, de modification et d'opposition pour des motifs légitimes, aux données à caractère personnel collectées vous concernant. Vous pouvez exercer ce droit en vous adressant au Pharmacien Responsable, Bayer HealthCare SAS, Parc Eurasanté, 220 Avenue de la recherche, 59373 LOOS Cedex. Si vous souhaitez faire connaître votre appréciation sur la qualité de la visite délivrée, vous pouvez écrire au Pharmacien Responsable de Bayer Healthcare SAS : PR.France@bayer.com

V01/15